

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-104982

(43)Date of publication of application : 09.04.2003

(51)Int.Cl.

C07D317/28
C07D321/06
// C07B 55/00
C07M 7:00

(21)Application number : 2002-199718

(71)Applicant : JAPAN TOBACCO INC
AGOURON PHARMACEUT INC

(22)Date of filing : 24.09.1996

(72)Inventor : INABA TAKAYUKI
YAMADA YASUKI
SHANLEY JAMES
DEASON MICHAEL

(30)Priority

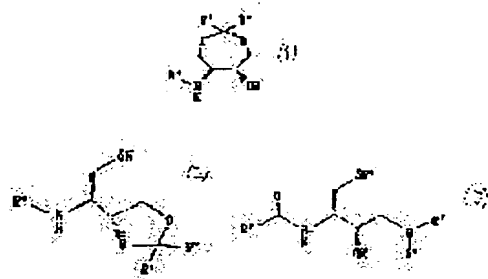
Priority number : 07248184 Priority date : 26.09.1995 Priority country : JP

(54) METHOD FOR PRODUCING AMIDE DERIVATIVE AND INTERMEDIATE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a compound useful as an HIV protease inhibitor in high efficiency and provide a method for producing an intermediate compound.

SOLUTION: The amide derivative expressed by formula 3 (R5, R7 and R8 are each H, an alkyl or the like; and R9 is an alkyl, an aryl or the like) or its enantiomer useful as an HIV protease inhibitor is produced by isomerizing a (5R,5S)-6-substituted amino-1,3-dioxepan-5-ol of formula 1 or its enantiomer in the presence of an acid to obtain a 5-membered ring compound of formula 2 (R1 and R2 are each H, an alkyl or the like; and R4 is an amino-protecting group) and subjecting the product to various steps such as the removal of amino protecting group and acylation.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 09.09.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-104982

(P2003-104982A)

(43) 公開日 平成15年4月9日(2003.4.9)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

ターコード^{*}(参考)

C 0 7 D 317/28

C 0 7 D 317/28

4 H 0 0 6

321/06

321/06

// C 0 7 B 55/00

C 0 7 B 55/00

A

C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2002-199718(P2002-199718)

(62) 分割の表示 特願平9-513283の分割

(22) 出願日 平成8年9月24日(1996.9.24)

(31) 優先権主張番号 特願平7-248184

(32) 優先日 平成7年9月26日(1995.9.26)

(33) 優先権主張国 日本(J P)

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(71) 出願人 595136564

アグーロン ファーマスーティカルズ インコーポレイテッド

アメリカ合衆国、92037 カリフォルニア州、ラ ホーラ、スウィート 100、ノース トーリー バインズ ロード、10350

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

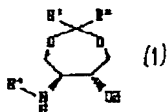
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミド誘導体の製造方法及び中間体化合物

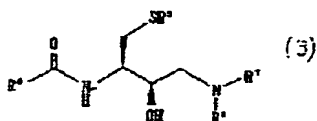
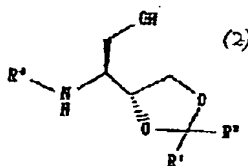
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 HIVプロテアーゼ阻害剤として有用な化合物を効率よく製造できる方法、中間体化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 式1で示される(5 R, 5 S)-6-置



換アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール又はその鏡像体を、酸の存在下に、式2に示す5員環に異性化させる。(1, 2式中、R¹, R²はH₂アルキル基等、R⁴はアミノ保護基を示す)



次いで、アミノ保護基の除去、アシル化等の諸工程を経

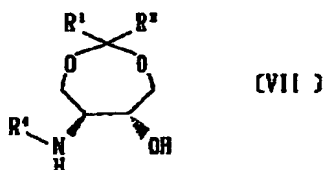
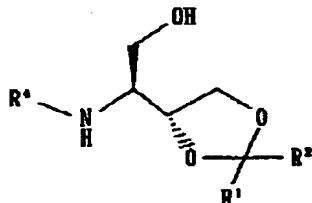
ることによって、HIVプロテアーゼ阻害剤として有用な式3で示すアミド誘導体又はその鏡像体を製造することができる。(3式中、R⁵, R⁷, R⁸はH, アルキル基等、R⁹はアルキル基, アリール基等である)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔VII〕

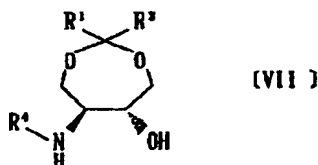
【化1】

〔式中、R¹及びR²は同一又は異なってもよく、そ*

〔式中、R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基であるか、或いはR¹とR²が隣接する炭素原子と一緒になってシクロアルキル環を形成してもよく、R⁴はアミノ保護基である〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イル-エタノール誘導体又はその鏡像体又はその塩。

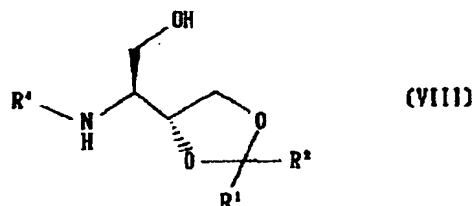
【請求項3】 一般式〔VII〕

【化3】



〔式中、R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基であるか、或いはR¹とR²が隣接する炭素原子と一緒になってシクロアルキル環を形成してもよく、R⁴はアミノ保護基である〕で示される(5R, 6S)-6-置換アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体を、酸の存在下に、5員環に異性化させることを特徴とする、一般式〔VIII〕

【化4】



〔式中、R¹、R²及びR⁴は前記と同じである〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イル-エタノール誘導体又はその鏡像体の製造方法。

【請求項4】 一般式〔VI〕

【化5】

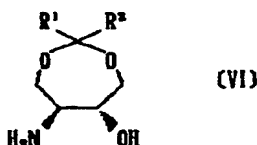
2

*それぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基であるか、或いはR¹とR²が隣接する炭素原子と一緒になってシクロアルキル環を形成してもよく、R⁴はアミノ保護基である〕で示される(5R, 6S)-6-置換アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体又はその塩。

【請求項2】 一般式〔VIII〕

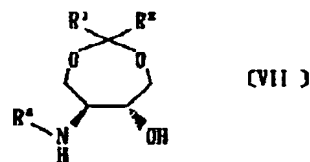
【化2】

〔VIII〕



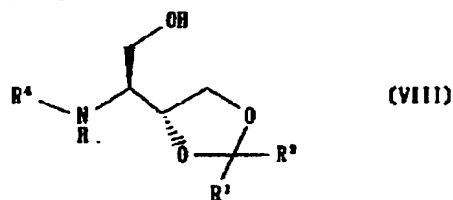
〔式中、R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基であるか、或いはR¹とR²が隣接する炭素原子と一緒になってシクロアルキル環を形成してもよい〕で示される(5R, 6S)-6-アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体のアミノ基を保護し、一般式〔VI I〕

【化6】



〔式中、R¹及びR²は前記と同じであり、R⁴はアミノ保護基である〕で示される(5R, 6S)-6-置換アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体又はその塩を製造した後、これを酸の存在下、5員環に異性化させることを特徴とする、一般式〔VII I〕

【化7】



〔式中、R¹、R²及びR⁴は前記と同じである〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イル-エタノール誘導体又はその鏡像体の製造方法。

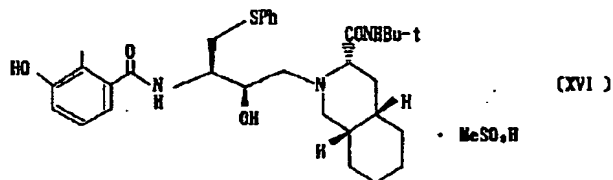
【発明の詳細な説明】

50 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ウイルス由来のプロテアーゼ阻害作用を有するHIV関連疾患治療薬として有用な式〔xvi〕

〔0002〕

〔化8〕

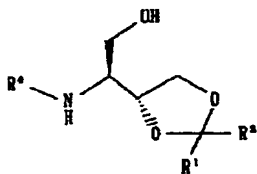


〔式中、Meはメチル基、Bu-tはt-ブチル基、Phはフェニル基である〕で示される化合物の新規製造方法に関するものであり、また、当該化合物〔xvi〕を製造するために有用な各種新規中間体化合物及びその製造方法に関するものである。なお、これら中間体化合物は、上記化合物〔xvi〕の製造に限らず、各種化合物の製造にも使用できる。

〔0003〕

【従来の技術】上記HIVプロテアーゼ阻害剤として有用な化合物〔xvi〕は、国際公開番号WO95/09843号に記載されるように公知である。また、当該化合物〔xvi〕は、従来においてはセリンを出発原料としてこれに増炭反応を施すとともに、立体選択的なカルボニル基の還元反応等を含む非常に多くの工程を経て製造されるものであった。しかし、これら従来の製造方法は高価な原料を必要とするばかりか、反応条件も一定の低温条件を必要とする等、極めて複雑であるとともに非効率なものであった。従って、従来の合成法を工業的に実施するためには、なお多くの解決しなければならない問題点があった。

【0004】また、2, 2-ジメチル-6-アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オールは、例えば米国特許第4439613号明細書に記載されているが、これはX線造影剤として有用な化合物を製造するための中間体であり、得られる化合物はラセミ体であって、このものを自体を再結晶等の方法でラセミ分割することは甚だ困難であった。また、同文献には本発明のような特定のエナンチオマーを製造することについては、何ら示唆する記載はない。



(VII)

〔0011〕〔式中、R¹、R²及びR³は前記と同じである〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イルエタノール誘導体又はその鏡像体又はその塩。

(3) 一般式〔VII〕

〔0012〕

*〔0005〕

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記問題点の解決された、HIVプロテアーゼ阻害剤として有用な上記化合物〔xvi〕を立体選択的に極めて効率よく製造できる製造方法を提供することである。また、本発明の他の目的は、当該化合物を製造するために有用な新規中間体化合物及びその製造方法を提供することである。

〔0006〕

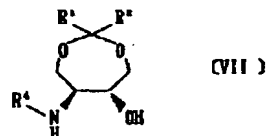
10 【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討した結果、(z)-2-ブテン-1, 4-ジオールをアセタール化又はケタール化し、更にエポキシ化して得られる3, 5, 8-トリオキサビシクロ〔5. 1. 0〕オクタン誘導体を、キラルなアミンによりエポキシ開環反応を行うことにより、立体特異的に(5R, 6S)-6-置換アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体となし、更に諸工程を経ることによって、下記式〔xv〕で表される化合物、つまりHIVプロテアーゼ阻害剤として有用な上記化合物〔xvi〕を含む化合物を、立体選択的に極めて効率よく製造できることを見出し、本発明を完成させた。

【0007】即ち、本発明は下記(1)～(14)に示す通りである。

(1) 一般式〔VII〕

〔0008〕

〔化9〕



(VII)

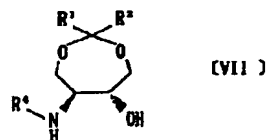
【0009】〔式中、R¹及びR²は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、アルキル基又はアリール基であるか、或いはR¹とR²が隣接する炭素原子と一緒にシクロアルキル環を形成してもよく、R³はアミノ保護基である〕で示される(5R, 6S)-6-置換アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体又はその塩。

(2) 一般式〔VIII〕

〔0010〕

*40 〔化10〕

〔化11〕

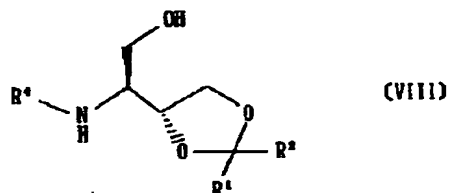


(VII)

【0013】〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じである〕で示される(5R, 6S)-6-置換アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体を、酸の存在下に、5員環に異性化させることを特徴とする、一般式〔VIII〕

【0014】

〔化12〕

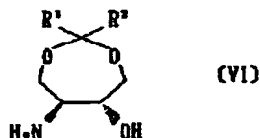


【0015】〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じである〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イルエタノール誘導体又はその鏡像体の製造方法。

(4)一般式〔VI〕

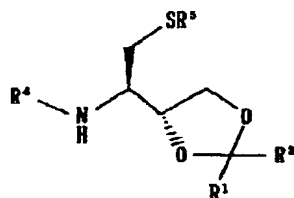
【0016】

〔化13〕



【0017】〔式中、 R^1 及び R^2 は前記と同じである〕で示される(5R, 6S)-6-アミノ-1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体のアミノ基を保護し、一般式〔VII〕

*

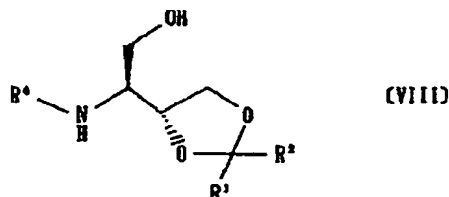


【0023】〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じであり、 R^5 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イルエチルチオ誘導体又はその鏡像体又はその塩。

(6)一般式〔VIII〕

【0024】

〔化17〕

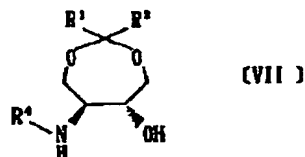


【0025】〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じである〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イルエ

50

*【0018】

〔化14〕

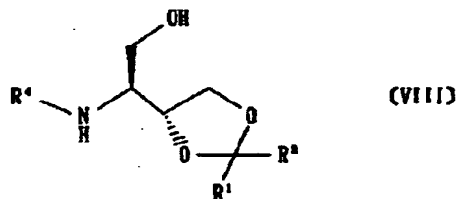


【0019】〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じである〕で示される(5R, 6S)-6-置換アミノ-

1, 3-ジオキセパン-5-オール誘導体又はその鏡像体又はその塩を製造した後、これを酸の存在下、5員環に異性化させることを特徴とする、一般式〔VIII〕

【0020】

〔化15〕



20

【0021】〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じである〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イルエタノール誘導体又はその鏡像体の製造方法。

(5)一般式〔IX〕

【0022】

〔化16〕

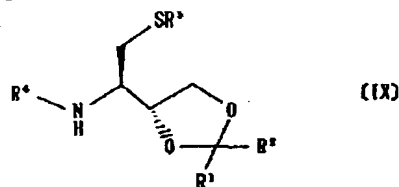
(IX)

タノール誘導体又はその鏡像体を、ハロゲン化剤又はスルホニル化剤と反応させた後、 R^5 SH〔式中、 R^5 は前記と同じである〕で示されるメルカプタンと反応させて、チオエーテル化することを特徴とする、一般式〔IX〕

【0026】

40

〔化18〕

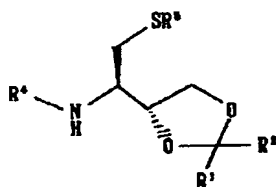
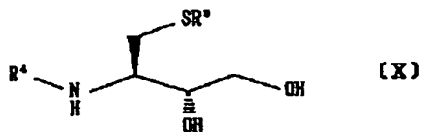


【0027】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は前記と同じである〕で示される1, 3-ジオキソラン-4-イルエチルチオ誘導体又はその鏡像体の製造方法。

(7)一般式〔X〕

【0028】

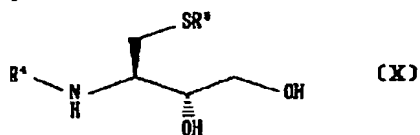
【化19】



【0031】〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される1,3-ジオキソラン-4-イル-エチルチオ誘導体又はその鏡像体を、酸の存在下に加水分解することを特徴とする、一般式〔X〕

【0032】

【化21】

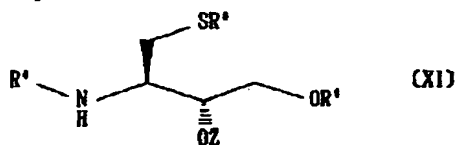


【0033】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される3-置換アミノブタン-1,2-ジオール誘導体又はその鏡像体の製造方法。

(9)一般式〔XI〕

【0034】

【化22】

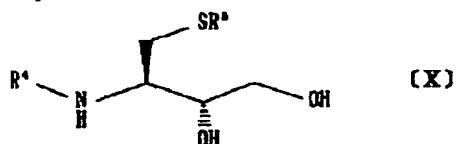


【0035】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じであり、 R^6 は水酸基の保護基であり、Zは酸素原子と一体となって脱離基として機能する置換基である〕で示される3-置換アミノブタン誘導体又はその鏡像体又はその塩。

(10)一般式〔X〕

【0036】

【化23】



【0037】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される3-置換アミノブタン-1,2-ジオール誘導体又はその鏡像体の第一級水酸基を保護基で保護し、これを単離、或いは単離することなく、さらに第二級水酸基を脱離基に変換せしめることを特徴とする、一般式〔XI〕

【0038】

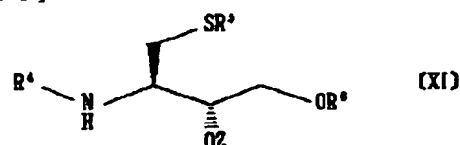
*【0029】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される3-置換アミノブタン-1,2-ジオール誘導体又はその鏡像体又はその塩。

(8)一般式〔IX〕

【0030】

*【化20】

【化24】

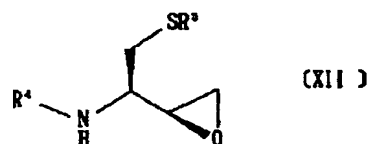


【0039】〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びZは前記と同じである〕で示される3-置換アミノブタン誘導体又はその鏡像体の製造方法。

20 (11)一般式〔XII〕

【0040】

【化25】

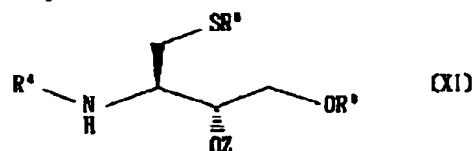


【0041】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される置換1-ブテンオキシド誘導体又はその鏡像体又はその塩。

30 (12)一般式〔XI〕

【0042】

【化26】

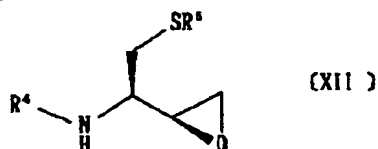


【0043】〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びZは前記と同じである〕で示される3-置換アミノブタン誘導体又はその鏡像体を、塩基の存在下に処理して、第一級水酸基の脱保護反応とエポキシ化反応を同時に行うことを特徴とする、一般式〔XII〕

40 (12)一般式〔XI〕

【0044】

【化27】



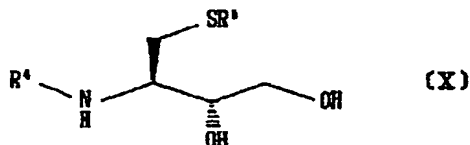
9

【0045】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される置換1-ブテンオキシド誘導体又はその鏡像体の製造方法。

(13) 一般式〔X〕

【0046】

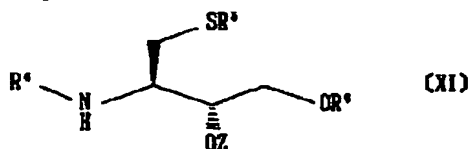
【化28】



【0047】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される3-置換アミノブタン-1, 2-ジオール誘導体又はその鏡像体の第一級水酸基を保護基で保護し、これを単離、或いは単離することなく、さらに第二級水酸基を脱離基に変換せしめ、一般式〔XI〕

【0048】

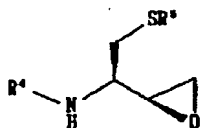
【化29】



20

*

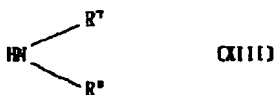
* (XII)



【0053】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される置換1-ブテンオキシド誘導体又はその鏡像体を、一般式〔XIII〕

【0054】

【化32】



【0055】〔式中、 R^6 及び R^7 は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基であるか、或いは R^6 と R^7 が隣接する窒素原子と一緒にヘテロ環（当該ヘテロ環は、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルコキシ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキサミド基又はアルキル置換カルバモイル基で置換されていてもよい）を形成してもよい〕で示されるアミンと反応させた後、アミノ保護基を除去することにより、一般式〔XIV〕

【0056】

【化33】

40

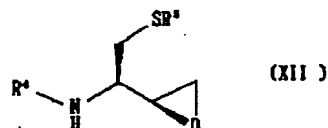
50

10

* 【0049】〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び Z は前記と同じである〕で示される3-置換アミノブタン誘導体又はその鏡像体となした後、これを塩基の存在下に処理して、第一級水酸基の脱保護反応とエポキシ化反応を同時に行うことを特徴とする、一般式〔XII〕

【0050】

【化30】



10

【0051】〔式中、 R^4 及び R^5 は前記と同じである〕で示される置換1-ブテンオキシド誘導体又はその鏡像体の製造方法。

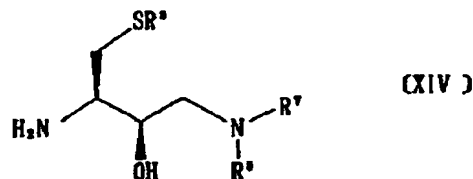
(14) 一般式〔XII〕

【0052】

【化31】

*

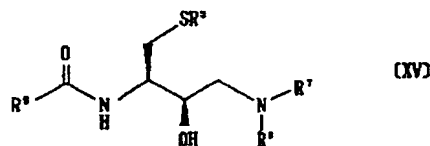
30



【0057】〔式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は前記と同じである〕で示される1, 3-ジアミノ-2-ヒドロキシブタン誘導体又はその鏡像体となし、さらにこれをアシル化剤と反応させ、必要に応じて R^6 上の保護基を脱保護することを特徴とする、一般式〔XV〕

【0058】

【化34】



【0059】〔式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は前記と同じであり、 R^8 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキル基又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基である〕で示されるアミド誘導体又はその鏡像体の製造方法。

【0060】

【発明の実施の形態】ここで、「アルキル基」としては、好ましくは炭素数1～6であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等が挙げられる。より好ましくは炭素数1～4の「低級アルキル基」であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロ

ピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基である。

【0061】「置換されていてもよいアルキル基」とは、上記アルキル基が反応に影響のない1以上の置換基で置換されていてもよいものである。置換基としては、具体的には、水酸基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；アミノ基；ニトロ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等の炭素数1～6のモノまたはジアルキルアミノ基；シアノ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基等の炭素数3～7のシクロアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは水酸基、ハロゲン原子、アミノ基等である。

【0062】なお、アルキル基に対する置換基の置換位置及び数については、特に制限されるものではない。

【0063】「アルケニル基」としては、好ましくは炭素数2～6であり、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的には、ビニル基、アリル基、クロチル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基等が挙げられ、より好ましくは炭素数2～4であり、ビニル基、アリル基、クロチル基である。

【0064】「置換されていてもよいアルケニル基」とは、上記アルケニル基が反応に影響のない1以上の置換基で置換されていてもよいものである。置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」で示した置換基等が挙げられる。

【0065】なお、アルケニル基に対する置換基の置換位置及び数については、特に制限されるものではない。

【0066】 R^1 と R^2 が隣接する炭素原子と一緒に形成する「シクロアルキル環」としては、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキル環であり、具体的には、シクロプロピル環、シクロブチル環、シクロペンチル環、シクロヘキシル環、シクロヘブチル環等が挙げら

れ、より好ましくは炭素数4～6であり、シクロブチル環、シクロペンチル環、シクロヘキシル環である。

【0067】「アリール基」としては、具体的には、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

【0068】「置換されていてもよいアリール基」とは、上記アリール基が反応に影響のない1以上の置換基で置換されていてもよいものである。置換基としては、前記「置換されていてもよいアルキル基」で示した置換基等が挙げられる他、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6のアルキル基；ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等の炭素数2～6のアルケニル基；アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ビバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等の炭素数2～6のアシルオキシ基等が挙げられる。好ましくはアルキル基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、アルコキシ基、アシルオキシ基であり、より好ましくはアルキル基、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシルオキシ基である。

【0069】なお、アリール基に対する置換基の置換位置及び数については、特に制限されるものではないが、好ましくは1～3置換体、より好ましくは1～2置換体である。

【0070】「アラルキル基」としては、そのアリール部は前述と同様のもの（フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等）が挙げられ、そのアルキル部は前述と同様のもの（炭素数1～6）が挙げられ、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルヘキシル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基及び炭素数1～4のアルキル基からなるアラルキル基である。

【0071】「置換されていてもよいアラルキル基」とは、上記アラルキル基が反応に影響のない1以上の置換基で置換されていてもよいものである。置換基としては、前記「置換されていてもよいアリール基」で示した置換基等が挙げられる他、クロロメチル基、クロロエチル基、クロロブチル基等の炭素数1～6のハロアルキル基等が挙げられる。好ましくは水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ニトロ基、アシルオキシ基、アミノ基、シアノ基等が挙げられ、より好ましくはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アシルオキシ基である。「置換されていてもよいアラルキル基」の具体例としては、ベンジル基、ハロゲン置換ベンジル基、アルキル置換ベンジル基、アルコキシ置換ベンジル基、フェネチル基、ハロゲン置換フェネチル基、アルキル置換フェネチル基、アルコキシ置換フェネチル基、フェニルプロピル基、ハロゲン置換フェニルプロピル基、アルキル置換フェニルプロピル基、アルコキシ置換フェニルプロピル基等が挙げられ、好まし

くはベンジル基、フェネチル基等である。

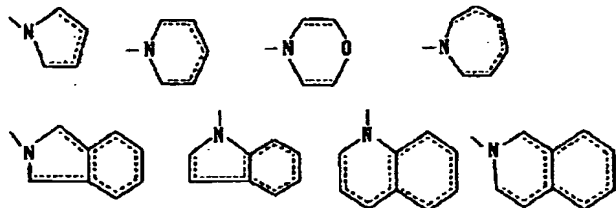
【0072】なお、上記アラルキル基におけるアリール上の置換基の置換位置及び数については、特に制限されるものではないが、好ましくは1～3置換体である。

【0073】「ヘテロアリール基」としては、具体的には、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基等が挙げられ、好ましくはキノリル基、イソキノリル基等である。

【0074】「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、上記ヘテロアリール基が反応に影響のない1以上の置換基で置換されていてもよいものである。置換基としては、前記「置換されていてもよいアリール基」で示した置換基等が挙げられるが、好ましくはアルキル基、水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、モノまたはジアルキルアミノ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基であり、より好ましくはアルキル基、水酸基、ハロゲン原子、モノまたはジアルキルアミノ基、アルコキシ基、アシルオキシ基である。

【0075】なお、ヘテロアリール基に対する置換基の置換位置及び数については、特に制限されるものではないが、好ましくは1～3置換体、より好ましくは1～2置換体である。

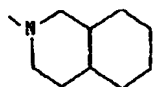
【0076】「ヘテロアリールアルキル基」としては、*



【0080】〔式中、点線は二重結合でも単結合でもよいことを示す〕で表される基等であり、より好ましくは下式

【0081】

【化36】



【0082】で表される基である。

【0083】当該ヘテロ環は、ハロゲン原子；アルキル基（炭素数1～6）；アルケニル基（炭素数2～6）；アルコキシ基（炭素数1～6）；アミノ基；アルコキシカルボニル基（炭素数2～6）；カルボキサミド基；アルキル置換カルバモイル基（アルキル部の炭素数1～6）で置換されていてもよい。

* そのヘテロアリール部は前述と同様のものが挙げられ、そのアルキル部は前述と同様のもの（炭素数1～6）が挙げられる。具体的には、2-チエニルメチル基、3-フリルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-キノリルメチル基、3-イソキノリルメチル基等が挙げられ、好ましくは2-キノリルメチル基等である。

【0077】「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基」とは、上記ヘテロアリールアルキル基が反応に影響のない1以上の置換基で置換されていてもよいものである。置換基としては、前記「置換されていてもよいヘテロアリール基」で示した置換基と同じもの等が挙げられる。

【0078】なお、上記ヘテロアリールアルキル基におけるヘテロアリール上の置換基の置換位置及び数については、特に制限されるものではないが、好ましくは1～3置換体である。

【0079】R'とR''が隣接する窒素原子と一緒に形成する「ヘテロ環」としては、1つ以上の窒素原子を有する飽和又は不飽和のヘテロアリール基等が挙げられ、具体的には、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピロリル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ヒドロピリジル基、ビペリジノ基、ビペラジニル基、オキサジニル基、モルホリノ基、アゼビニル基、ヒドロアゼビニル基、インドリル基、ヒドロインドリル基、イソインドリル基、ヒドロイソインドリル基、ヒドロキノリル基、ヒドロイソキノリル基等が挙げられる。好ましくは下式

【化35】

【0084】なお、ヘテロ環に対する置換基の置換位置及び数については、特に制限されるものではないが、好ましくは1～3置換体、より好ましくは1～2置換体である。

【0085】ヘテロ環の置換基としての「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0086】ヘテロ環の置換基としての「アルキル基」としては、前述と同様の炭素数1～6のものが挙げられる。

【0087】ヘテロ環の置換基としての「アルケニル基」としては、前述と同様の炭素数2～6のものが挙げられる。

【0088】ヘテロ環の置換基としての「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数1～6であり、直鎖状

でも分枝鎖状でもよく、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ベンチルオキシ基、イソベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、より好ましくは炭素数1~4であり、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基であり、さらに好ましくは炭素数1~2であり、メトキシ基、エトキシ基である。

【0089】ヘテロ環の置換基としての「アルコキシカルボニル基」としては、好ましくは炭素数2~6であり、上記アルコキシ基のうち炭素数1~5のものにカルボニル基がついたもの等が挙げられる。

【0090】ヘテロ環の置換基としての「アルキル置換カルバモイル基」としては、そのアルキル部は好ましくは炭素数1~6であり、具体的には、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ベンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、好ましくはN-イソプロピルカルバモイル基である。

【0091】「アミノ保護基」としては、具体的には、ベンジリデン基、4-クロロベンジリデン基、4-ニトロベンジリデン基、サリチリデン基、 α -ナフチリデン基、 β -ナフチリデン基等の置換されていてもよいアラリキリデン基；ベンジル基、4-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、ビス(4-メトキシフェニル)メチル基、トリチル基等の置換されていてもよいアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、2-クロロアセチル基、2-ブロモアセチル基、2-ヨードアセチル基、2, 2-ジクロロアセチル基、2, 2, 2-トリクロロアセチル基、2, 2, 2-トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、アダマンチルカルボニル基等の置換されていてもよいアシル基；

【0092】メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロ-t-ブトキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、ビス-(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル基、フェナシルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-

トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基等の置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；

【0093】ビニルオキシカルボニル基、2-ブロベニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-ブロベニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-ブロベニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-ブロベニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等の置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル基；フェノキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、4-プロモベンジルオキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等の置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基；

【0094】トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等の置換されていてもよい低級アルキルシリル基；メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、t-ブチルチオカルボニル基等の置換されていてもよいアルキルチオカルボニル基；ベンジルチオカルボニル基等の置換されていてもよいアラルキルチオカルボニル基；ジシクロヘキシルホスホリル基、ジフェニルホスホリル基、ジベンジルホスホリル基、ジ-(4-ニトロベンジル)ホスホリル基、フェノキシフェニルホスホリル基等の置換されていてもよいホスホリル基；

【0095】ジエチルホスフィニル基、ジフェニルホスフィニル基等の置換されていてもよいホスフィニル基等が挙げられる。また、場合によっては、フタロイル基等であってもよい。好ましくはアラルキルオキシカルボニル基であり、より好ましくはベンジルオキシカルボニル基である。

【0096】「水酸基の保護基」としては、具体的には、メトキシメチル基、メトキシエチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、トリチル基等のエーテル系保護基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等のシリルエーテル系保護基；アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トルオイル基、p-ニトロベンゾイル基、p-メトキシベンゾイル基等のエステル系保護基等が挙げられ、好ましくはエステル系保護基であり、より好ましくはp-ニトロベンゾイル基である。

【0097】「酸素原子と一体となって脱離基として機能する置換基(Z基)」として、具体的には、酸素原子と一体となった基(脱離基：OZ基)として、トシル

オキシ基（p-トルエンスルホニルオキシ基）、プロシルオキシ基（p-プロモベンゼンスルホニルオキシ基）、メシルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基）、ベンゼンスルホニルオキシ基、カンファースルホニルオキシ基、トリフィルオキシ基（トリフルオロメタンスルホニルオキシ基）等のスルホン酸誘導体等が挙げられ、好ましくはメシルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基）である。

【0098】「塩」としては、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷*

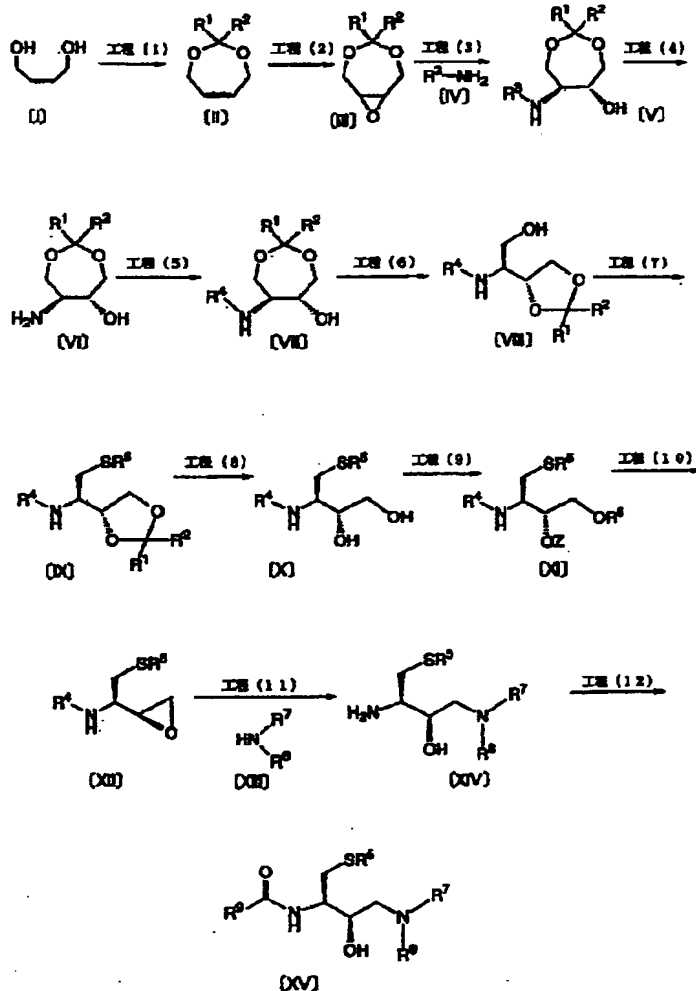
* 酸塩等の無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0099】なお、本発明においては、各化合物の各種異性体等も包含される。

【0100】次に、(z)-2-ブテン-1,4-ジオールを出発原料とした、化合物〔XV〕の製造方法、つまり最終目的化合物である前記HIVプロテアーゼ阻害剤として有用な化合物〔XVI〕を含む化合物の製造方法について詳しく述べる。

【0101】

〔化37〕



【0102】〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びZは前記と同じであり、R³はアラルキルアミン残基又はアミノ酸誘導体残基である〕

【0103】工程（1）：ジオール水酸基の保護
この反応自体は公知であり、(z)-2-ブテン-1,4-ジオール〔I〕に対し、無溶媒もしくは適当な溶媒

中で、酸等の適当な触媒あるいは脱水剤の存在下、アセタール化剤もしくはケタール化剤を反応させることにより、水酸基の保護を行い、化合物〔II〕を得るものである。

【0104】「アセタール化剤」、「ケタール化剤」としては、例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒ

ド、ベンズアルデヒド、アセトン、ジエチルケトン、メチルエチルケトン、アセトフェノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン等のカルボニル化合物；ジメトキシメタン、1, 1-ジメトキシアセトアルデヒド、ベンズアルデヒドジメチルアセタール、2, 2-ジメトキシプロパン、シクロヘキサノンジメチルアセタール等のgem-ジアルコキシ化合物；もしくはメチルビニルエーテル、エチルビニルエーテル、2-メトキシプロペン、2-エトキシプロペン、1-メトキシシクロヘキセン等のビニルエーテル化合物等が挙げられ、好ましくはgem-ジアルコキシ化合物であり、より好ましくは2, 2-ジメトキシプロパンである。

【0105】触媒は、アセタール化剤又はケタール化剤の種類により適宜選択されるが、適当な触媒としては、例えば、硫酸、塩酸、硝酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくは有機酸であり、より好ましくはp-トルエンスルホン酸である。脱水剤としては、五酸化リン、モレキュラーシーブス、五塩化リン等

【0106】溶媒は、アセタール化剤又はケタール化剤の種類により適宜選択されるが、適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくは炭化水素系溶媒であるが、より好ましくは無溶媒である。

【0107】反応（還流）温度は0～200℃が適当であり、好ましくは80～160℃である。なお、化合物〔II〕は単離することなく、直接次工程に用いることができる。

【0108】工程（2）：酸化剤によるエポキシ化
本工程は、化合物〔II〕に対し、無溶媒もしくは適当な溶媒中、酸化剤によりエポキシ化を行い、化合物〔II-I〕を得るものである。なお、工程（1）と同様、この反応自体は公知である（米国特許第4439613号明細書参照）。

【0109】「酸化剤」としては、例えば、過酸化水素、オキシソ（商品名）等の無機酸化剤；メタクロロ過安息香酸、過酢酸、t-ブチルヒドロペルオキシド等の有機酸化剤等が挙げられ、好ましくは無機酸化剤であり、より好ましくは過酸化水素である。なお、この場合、反応を円滑に進行させるために、水酸化ナトリウムを用いるか、又は水酸化ナトリウムとリン酸水素二ナ

リウムを共存させることが望ましい。

【0110】溶媒は酸化剤の種類により適宜選択されるが、適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、ギ酸、酢酸、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはメタノールとアセトニトリルと水からなる混合溶媒である。

【0111】反応温度は酸化条件によって適宜選択されるが、0～150℃が適当であり、好ましくは50～100℃である。反応時間は3～8時間が好ましい。なお、化合物〔III〕は単離することなく、直接次工程に用いることができる。

【0112】工程（3）：キラルなアミンによるエポキシ開環反応

本工程は、適当な溶媒中或いは無溶媒で、化合物〔II-I〕のエポキシ環を、 R^3-NH_2 （式中、 R^3 は前記と同じである）で示されるキラルなアミン〔IV〕で開環し、生成した異性体混合物を結晶化（例えば再結晶等）することにより、光学的に純粋な化合物〔V〕又はその鏡像体を得るものである。

【0113】「キラルなアミン」としては、アミノ基に隣接した不斉炭素原子を有するようなアミン、即ち（R）又は（S）の立体配置を有するアミンであり、主なものは「アラルキルアミン」と「アミノ酸誘導体」である。

【0114】「アラルキルアミン」としては、例えば、（R）-1-フェニルエチルアミン、（S）-1-フェニルエチルアミン、（R）-1-（1-ナフチル）エチルアミン、（S）-1-（1-ナフチル）エチルアミン、（R）- α -フェニルグリシノール、（S）- α -フェニルグリシノール等が挙げられ、好ましくは（R）-1-フェニルエチルアミンである。

【0115】「アミノ酸誘導体」としては、例えば、（R）-セリン、（S）-セリン、（R）- α -フェニルグリシン、（S）- α -フェニルグリシン等のアミノ酸；（R）-セリンメチルエステル、（S）-セリンメチルエステル、（R）- α -フェニルグリシンメチルエステル、（S）- α -フェニルグリシンメチルエステル等のアミノ酸誘導体等が挙げられ、好ましくは（R）- α -フェニルグリシンである。

【0116】また、 R^3 における「アラルキルアミン残

基」、「アミノ酸誘導体残基」とは、上記「アラルキルアミン」、「アミノ酸誘導体」においてアミノ基に結合しているアミノ基以外の部分の基を意味する。

【0117】なお、キラルなアミンを適宜選択することにより、化合物〔V〕か、化合物〔V〕の鏡像体かを得ることができる。

【0118】反応に用いる適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはイソプロピルアルコールである。

【0119】反応温度は0~150℃が適当であり、好ましくは50~100℃である。反応時間は20~30時間が好ましい。

【0120】結晶化に用いる適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは炭化水素系溶媒、又は炭化水素系溶媒とアルコール系溶媒の混合溶媒であり、より好ましくはヘキサンもしくはヘプタンとイソプロピルアルコールからなる混合溶媒である。

【0121】工程（4）：キラル素子の除去

本工程は、工程（3）で得られた化合物〔V〕又はその鏡像体を、適当な条件下、キラル素子（R³）を除去することにより、キラルな化合物〔VI〕又はその鏡像体を得るものである。

【0122】除去条件はキラル素子の種類によって適宜選択されるが、例えばR³が1-フェニルエチル基である場合、適当な溶媒中、水酸化パラジウム等の適当な触媒存在下、水素源存在下で接触還元することによりキラル素子は除去される。

【0123】この場合、適当な触媒としては、例えばパ

ラジウム系触媒（水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素、パラジウム-アルミナ等）、白金系触媒（酸化白金等）、ロジウム系触媒（ロジウム-アルミナ等）、ルテニウム系触媒（ルテニウム-アルミナ等）等が挙げられ、好ましくはパラジウム系触媒であり、より好ましくは水酸化パラジウム-炭素である。

【0124】水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸アンモニウム、ギ酸、シクロヘキサジエン等が挙げられ、好ましくは水素ガスである。

【0125】適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ギ酸、酢酸、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒、極性溶媒、アルコール系溶媒と極性溶媒の混合溶媒であり、より好ましくはイソプロピルアルコールと酢酸と水の混合溶媒である。

【0126】反応温度は0~100℃が適当であり、好ましくは20~60℃である。反応時間は5~20時間が好ましい。

【0127】工程（5）：アミノ基の保護

本工程は、工程（4）で得られた化合物〔VI〕又はその鏡像体に、適当な条件下、R⁴に対応する酸ハライド又は酸無水物等を反応させることにより、そのアミノ基を保護基（R⁴）によって保護し、化合物〔VII〕又はその鏡像体を得る工程である。アミノ保護基（R⁴）としては、前述したものが挙げられる。

【0128】R⁴に対応する酸ハライドとしては、R⁴に対応するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンジルオキシカルボニルクロライド、エトキシカルボニルクロライド等が挙げられる。また、R⁴に対応する酸無水物としては、R⁴に対応するものであれば特に限定されないが、例えば、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジ-（2, 2, 2-トリクロロ-*t*-ブチル）ジカーボネート等が挙げられる。

【0129】適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロ

ゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはエステル系溶媒と水との2層系であり、より好ましくは酢酸エチルと水との2層系である。

【0130】反応温度は0～100℃が適当であり、好ましくは20～60℃である。反応時間は2～10時間が好ましい。

【0131】工程(6)：7員環から5員環への異性化
本工程は、適当な溶媒中、適当な酸により、化合物〔VI〕又はその鏡像体の7員環部分を、より熱力学的に有利な5員環構造に異性化させることにより、化合物〔VI〕又はその鏡像体を得る工程である。

【0132】適当な酸としては、例えば、硫酸、塩酸、硝酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくは有機酸であり、より好ましくはp-トルエンスルホン酸ピリジニウムである。

【0133】適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは極性溶媒であり、より好ましくはアセトンである。

【0134】反応温度は0～100℃が適当であり、好ましくは20～50℃である。反応時間は2～6時間が好ましい。

【0135】工程(7)：水酸基のチオエーテル化
本工程は、化合物〔VIII〕又はその鏡像体を、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、ハロゲン化剤又はスルホニル化剤と反応させることによって、その水酸基を適当な脱離基に置換し、これを単離、或いは単離することなく、適当な塩基の存在下、所望のR³SH〔式中、R³は前記と同じである〕で示されるメルカプタン類と反応させることにより、化合物〔IX〕又はその鏡像体を得るものである。

【0136】適当な脱離基としては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン；メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、カンファースルホニルオキシ等のスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはスルホニルオキシ基であり、より好ましくは

メタンスルホニルオキシ基である。

【0137】ハロゲン化剤としては、例えば、三塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、塩化チオニル、五塩化リン等の通常のハロゲン化剤を使用することができる。

【0138】スルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド、トルエンスルホニルクロライド、カンファースルホニルクロライド等のスルホニルクロライド；メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホン酸無水物等が挙げられ、好ましくはスルホニルクロライドであり、より好ましくはメタンスルホニルクロライドである。

【0139】適当な塩基としては、例えば、ピリジン、ルチジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン)等の有機塩基等が挙げられ、好ましくはピリジン、トリエチルアミンであり、より好ましくはトリエチルアミンである。

【0140】適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくは極性溶媒であり、より好ましくはN、N-ジメチルホルムアミドである。

【0141】所望のメルカプタン類としては、メルカプト基を有するものであればいかなるものでもよく、例えば、チオフェノール、トルエンチオール等の置換されていてもよいアリールメルカプタン類；メチルメルカプタン、エチルメルカプタン、プロピルメルカプタン、イソプロピルメルカプタン、ブチルメルカプタン、イソブチルメルカプタン、s-ブチルメルカプタン、t-ブチルメルカプタン等の置換されていてもよいアルキルメルカプタン類；ベンジルメルカプタン、フェネチルメルカプタン、ナフチルメチルメルカプタン等の置換されていてもよいアラルキルメルカプタン類；ビニルメルカプタン、アリルメルカプタン等の置換されていてもよいアルケニルメルカプタン類等が挙げられる。好ましくはアリールメルカプタン類であり、より好ましくはチオフェノールである。

【0142】所望のメルカプタン類との反応に用いられる適当な塩基としては、例えば、ピリジン、ルチジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、DBU、DBN等の有

機塩基；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられ、好ましくは無機塩基であり、より好ましくは炭酸カリウムである。

【0143】反応温度は0～100℃が適当であり、好ましくは0～50℃である。反応時間は5～20時間が好ましい。

【0144】工程(8)：ジオール保護基の除去
本工程は、適当な酸の存在下に、適当な溶媒中、化合物【IX】又はその鏡像体のアセタール或いはケタール部分を加水分解し、ジオール体【X】又はその鏡像体を得る工程である。

【0145】適当な酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸等が挙げられ、好ましくは無機酸であり、より好ましくは塩酸である。

【0146】適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはメタノールである。

【0147】反応温度は0～100℃が適当であり、好ましくは20～80℃である。反応時間は30分間～2時間が好ましい。

【0148】工程(9)：第一級水酸基の保護並びに第二級水酸基の脱離基への誘導

本工程は、塩基の存在下、適当な溶媒中、R⁶に対応する酸ハロゲン化物或いは酸無水物等と反応させることにより、化合物【X】又はその鏡像体の第一級水酸基を保護基(R⁶)で保護し、これを単離、或いは単離することなく、さらにスルホニル化剤と反応させることにより、同じく第二級水酸基を脱離基(OZ)に誘導し、化合物【XI】はその鏡像体を得る工程である。

【0149】適当な塩基としては、例えば、ピリジン、ルチジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、DBU、DBN等の有機塩基；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられ、好ましくは有機塩基であり、より好ましくはトリエチルアミンである。

【0150】適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、

トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

【0151】水酸基の保護基(R⁶)としては、前述したものが挙げられる。保護基の導入剤としては、R⁶に対応する酸ハロゲン化物或いは酸無水物等が挙げられ、保護基の種類により適宜選択される。例えば、エステル系保護基の場合には、相当するカルボン酸の無水物もしくは酸塩化物等が挙げられ、例えば塩化p-ニトロベンゾイル等が好ましく用いられる。

【0152】脱離基(OZ)としては、前述のように、トシルオキシ基(p-トルエンスルホニルオキシ基)、プロシルオキシ基(p-プロムベンゼンスルホニルオキシ基)、メシルオキシ基(メタンスルホニルオキシ基)、ベンゼンスルホニルオキシ基、カンファースルホニルオキシ基、トリフィロキシ基(トリフルオロメタンスルホニルオキシ基)等のスルホン酸誘導体等が挙げられ、好ましくはメシルオキシ基(メタンスルホニルオキシ基)である。

【0153】スルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロライド、ベンゼンスルホニルクロライド、トルエンスルホニルクロライド、カンファースルホニルクロライド等のスルホニルクロライド；メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホン酸無水物等が挙げられ、好ましくはスルホニルクロライドであり、より好ましくはメタンスルホニルクロライドである。

【0154】反応温度は0～20℃が適当であり、好ましくは0～10℃である。反応時間は1～5時間が好ましい。

【0155】工程(10)：エポキシ化

本工程は、化合物【XI】はその鏡像体を適当な溶媒中、適当な塩基で処理して、第一級水酸基の脱保護とエポキシ化を同時に行い、化合物【XII】又はその鏡像体に導くものである。

【0156】適当な塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルコキシド類等の有機塩基等が挙げられ、好ましくは無機塩基、より好ましくは水酸化カリウムである。

【0157】適当な溶媒としては、使用する塩基により適宜選択されるが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはエーテル系溶媒と水からなる混合溶媒であり、より好ましくは1, 4-ジオキサンと水からなる混合溶媒である。

【0158】反応温度は0~30℃が適当であり、好ましくは0~20℃である。反応時間は30分間~5時間が好ましい。

【0159】工程(11)：アミンによるエポキシ開環反応とアミノ保護基の除去

本工程は、化合物〔XII〕又はその鏡像体を適当な溶媒中、アミン〔XIII〕と反応させてエポキシ環を開環させ、このものを単離、或いは単離することなく、アミノ保護基(R')を除去し、化合物〔XIV〕又はその鏡像体を得る工程である。

【0160】「アミン」としては、窒素上に少なくとも一つの酸素原子を有するアミンであればいかなるものでも用いることが可能である。例えば、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、アニリン、アニシジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、メチルエチルアミン、メチルイソプロピルアミン、メチルアニリン、ピロリジン、ピペリジン、デカヒドロイソキノリン、(3S, 4aS, 8aS)-デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 *t*-ブチルアミド等が挙げられる。

【0161】適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはイソプロピルアルコールである。

【0162】アミンによる開環反応の反応温度は0~100℃が適当であり、好ましくは50~80℃である。反応時間は1~10時間が好ましい。

【0163】アミノ保護基(R')の除去法は、保護基

の種類により適宜選択されるが、例えば保護基が t -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート類である場合には、適当な溶媒中、適当な塩基で処理することにより、脱保護することができる。

【0164】適当な塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド等のアルコキシド類、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等の有機塩基等が挙げられ、好ましくは無機塩基であり、より好ましくは水酸化カリウムである。

【0165】適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒と水からなる混合溶媒であり、より好ましくはイソプロピルアルコールと水からなる混合溶媒である。

【0166】反応温度は0~100℃が適当であり、好ましくは50~80℃である。反応時間は5~20時間が好ましい。

【0167】工程(12)：アミノ基の修飾

本工程は、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、所望のアシル化剤で、化合物〔XIV〕又はその鏡像体のアミノ基をアシル化し、必要に応じてR'上の保護基を脱保護し、化合物〔XV〕又はその鏡像体を得る工程である。

【0168】適当な塩基としては、例えば、ピリジン、ルチジン、ピコリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、DBU、DBN等の有機塩基；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられ、好ましくは無機塩基であり、より好ましくは炭酸水素ナトリウムである。

【0169】アシル化剤としては、第一級アミノ基と反応するものであればいかなるものでもよく、例えば、無水酢酸、無水ピバル酸等の置換されていてもよいアルキルカルボン酸無水物；無水安息香酸、無水トルイル酸等の置換されていてもよいアリールカルボン酸無水物；塩化アセチル、塩化ビバロイル等の置換されていてもよいアルキルカルボン酸塩化物；塩化ベンゾイル、塩化トルオイル等の置換されていてもよいアリールカルボン酸塩化物；置換されていてもよいヘテロアリールカルボン酸

無水物、置換されていてもよいヘテロアリアルカルボン酸塩化物；置換されていてもよいアラルキルカルボン酸無水物、置換されていてもよいアラルキルカルボン酸塩化物；置換されていてもよいヘテロアリアルカルボン酸無水物、置換されていてもよいヘテロアリアルアルキルカルボン酸塩化物等が挙げられる。また、3-アセトキシ-2-メチルベンゾイルクロリド等の保護基を有する酸クロリド等も用いることができる。

【0170】適当な溶媒としては、用いられる塩基の種類により適宜選択されるが、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはエステル系溶媒と水との2層系であり、より好ましくは酢酸エチルと水との2層系である。

【0171】反応温度は0~20℃が適当であり、好ましくは0~10℃である。反応時間は30分間~3時間が好ましい。

【0172】また、上記アシル化剤中に保護基が存在する場合、その保護基を脱保護することもできる。

【0173】脱保護法は、保護基の種類により適宜選択されるが、例えば、アシル化剤として3-アセトキシ-2-メチルベンゾイルクロリドを用いた場合、保護基のアセチル基は、適当な溶媒中、適当な塩基で処理することにより除去することができる。

【0174】なお、保護基としては、例えば、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

【0175】適当な塩基としては、例えば、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン等のアミン類等の有機塩基；水酸化リチウ

ム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられ、好ましくはアミン類であり、より好ましくはアンモニアである。

【0176】適当な溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水等の極性溶媒；或いはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはメタノールである。

【0177】反応温度は0~100℃が適当であり、好ましくは20~50℃である。反応時間は1~5時間が好ましい。

【0178】なお、上記化合物〔xv〕および各種中間体化合物の鏡像体は、工程(3)により得られた化合物〔v〕の鏡像体を用いて上記と同様の反応を行うこと等により得ることができる。

【0179】上記のようにして合成される化合物〔xv〕および各種中間体化合物およびその鏡像体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことにより、任意の純度のものとして採取することができる。

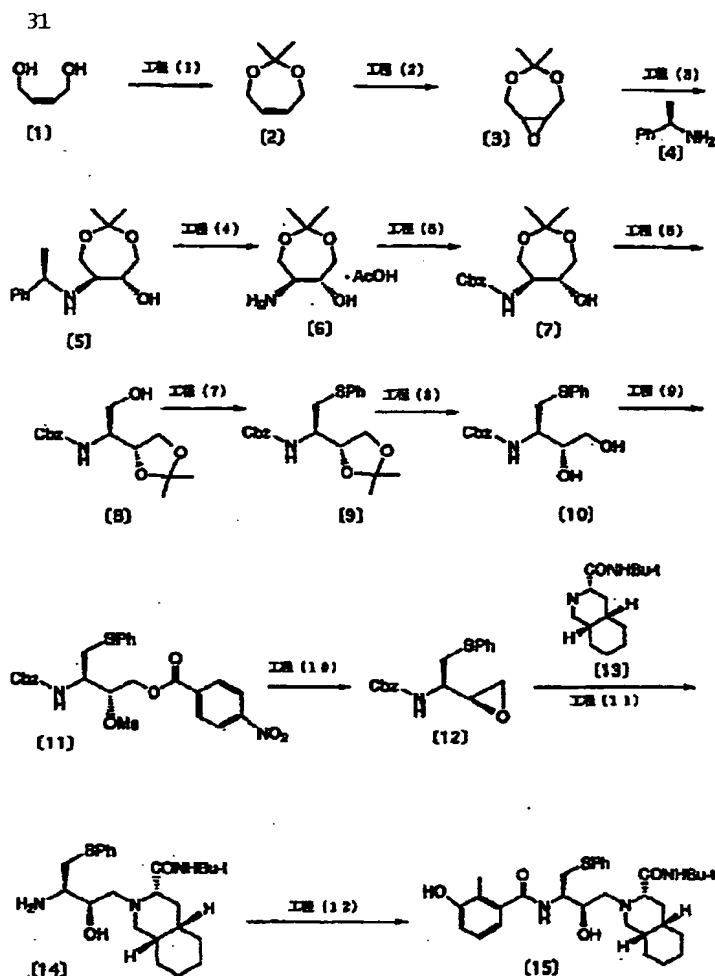
【0180】また、上記化合物〔xv〕および各種中間体化合物およびその各種異性体の塩は、公知の方法により製造することができる。

【0181】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に述べるが、本発明はこれらによって限定されるものではない。なお、実施例をフローで示せば下記の通りである。

【0182】

【化38】



【0183】〔式中、Phはフェニル基、Acはアセチル基、Cbzはベンジルオキシカルボニル基、Msはメ

【0184】参考例1：化合物〔2〕の製造（工程1）
（z）-2-ブテン-1，4-ジオール（化合物〔1〕；211.4g，2.4mol）及び2，2-ジメトキシプロパン（590.2ml，4.8mol）の混合物に、p-トルエンスルホン酸・1水和物（30mg）を加えた。得られた溶液を常圧下で蒸留することにより、無色透明液状の2，2-ジメチル-4，7-ジヒドロ-1，3-ジオキセピン（化合物〔2〕；245g，収率80％）を得た。

沸点 140-145°C/760mmHg

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 5.67(diffused s, 2H), 4.26(diffused s, 4H), 1.44(s, 6H)

【0185】参考例2：化合物〔3〕の製造（工程2）
2，2-ジメチル-4，7-ジヒドロ-1，3-ジオキセピン（化合物〔2〕；94.0g，0.734mol）、メタノール（220ml）及びアセトニトリル（116ml，2.20mol）を混合し、60°Cに加熱した。本液に30％の過酸化水素水（208ml，1.84mol）を60～70°Cにて1.5時間かけて

滴下した。この時、同時に1M水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、反応系がpH9.1～9.6となるよう調整した。過酸化水素水の滴下終了後、更に1M水酸化ナトリウム水溶液の滴下を継続し、pH9.1～9.6、50～70°Cに保ち、1.5時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、飽和食塩水（220ml）にて希釈し、クロロホルムにて抽出（180ml×1，90ml×2）した。有機層を合わせ、亜硫酸水素ナトリウム水溶液（300ml，15g）にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を溜去後、残渣を蒸留し、無色透明液状の4，4-ジメチル-3，5，8-トリオキサビシクロ〔5.1.0〕オクタン（化合物〔3〕；86.7g，収率82％）を得た。

沸点 70-74°C/17mmHg

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 4.08-3.97(m, 4H), 3.22-3.18(m, 2H), 1.37(s, 3H), 1.32(s, 3H)

【0186】参考例3：化合物〔5〕の製造（工程3）
上記によって得られた4，4-ジメチル-3，5，8-トリオキサビシクロ〔5.1.0〕オクタン（化合物〔3〕；142g，0.988mol）及び（R）-1-フェニルエチルアミン（化合物〔4〕；120g，0.988mol）をイソプロピルアルコール（400

m l) に溶解し、この混合液を24時間加熱還流後、366gになるまで濃縮した。残渣にヘキサン(400ml)を加え、5℃にて1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、ヘキサンにて洗浄後、乾燥することにより無色結晶の(5R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[(R)-1-フェニルエチルアミノ]-1, 3-ジオキセパン-5-オール(化合物〔5〕; 94.0g, 収率36%)を得た。

【0187】融点 108-108.5℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.33-7.22 (m, 5H), 3.95(q, 1H, J=6.5Hz), 3.75(dd, 1H, J=1.8, 12.1Hz), 3.74(dd, 1H, J=2.0, 12.5Hz), 3.52(dd, 1H, J=5.5, 12.5Hz), 3.48(ddd, 1H, J=0.5, 5.9, 12.1Hz), 3.37(dt, 1H, J=1.4, 5.6Hz), 2.44(br s, 1H), 2.34(dt, 1H, J=1.7, 5.5Hz), 1.34(d, 3H, J=6.5Hz), 1.34(s, 3H), 1.31(s, 3H)
IR (KBr): 3406, 2590, 1452, 1374, 1219, 1072, 1052, 841, 758, 696cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25}$: +91.0° (c1.00, MeOH)

元素分析 (C₁₅H₂₃NO₃): 理論値: C, 67.90; H, 8.74; N, 5.28. 測定値: C, 67.90; H, 9.01; N, 5.31.

【0188】参考例4: 化合物〔6〕の製造(工程4)
20%水酸化パラジウム-炭素(50%ウェットタイプ, 9.20g)をイソプロピルアルコール(550ml)に懸濁し、(5R, 6S)-2, 2-ジメチル-6-[(R)-1-フェニルエチルアミノ]-1, 3-ジオキセパン-5-オール(化合物〔5〕; 92.0g, 37.7mmol)及び酢酸(20.8ml, 37.7mmol)を加えた。混合液を室温、水素雰囲気下

(3.0atm)にて8時間攪拌した。その後、触媒をセライト濾過により取り除き、濾液を105gになるまで濃縮した。残渣にヘキサン(400ml)を加え、得られた懸濁液を攪拌することにより、薄片結晶が析出した。結晶を濾取し、乾燥することにより無色結晶の(5R, 6S)-6-アミノ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキセパン-5-オール 酢酸塩(化合物〔6〕; 76.6g, 収率100%)を得た。

【0189】融点133-134℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ : 3.84(dd, 1H, J=2.5, 12.7Hz), 3.74(dd, 1H, J=2.5, 12.5Hz), 3.67-3.53(m, 3H), 2.98(dt, J=2.4, 6.5Hz), 1.91(s, 3H), 1.33(s, 6H)

IR (KBr): 3178, 2993, 1617, 1561, 1525, 1409, 1385, 1223, 1087, 1031, 846cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25}$: +29.6° (c1.05, MeOH)

元素分析 (C₉H₁₉NO₃): 理論値: C, 48.86; H, 8.66; N, 6.33. 測定値: C, 48.98; H, 8.70; N, 6.36.

【0190】実施例1: 化合物〔7〕の製造(工程5)
(5R, 6S)-6-アミノ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキセパン-5-オール 酢酸塩(化合物〔6〕; 29.0g, 0.131mol)と炭酸水素ナ

トリウム(33.0g, 0.393mol)を、水(150ml)及び酢酸エチル(50ml)から成る懸濁液に攪拌しながら加えた。この混合物に、攪拌しながらクロロ炭酸ベンジル(18.7ml, 0.131mol)の酢酸エチル(50ml)溶液を滴下し、室温で6時間攪拌した。有機層を分離し、0.5Mクエン酸水溶液(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧溜去することにより(5R, 6S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2, 2-ジメチル-5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキセパン(化合物〔7〕; 38.5g, 収率99.5%)を無色油状物質として得た。

【0191】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.4-7.3(m, 5H), 5.39(brd, d, 1H), 5.13(d, J=12.1Hz, 1H), 5.07(d, J=12.1Hz, 1H), 3.99(d, J=12.7Hz, 1H), 3.79(d, J=12.9Hz, 1H), 3.8-3.6(m, 2H), 3.57(m, 1H), 3.49(ddd, J=12.8, 2.8, 1.8Hz, 1H), 2.73(brd, s, 1H), 1.34(s, 3H), 1.32(s, 3H)

IR (neat): 3334, 2942, 1703, 1508, 1454, 1376, 1288, 1218, 1157, 1049, 854cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25}$: +38.8° (c1.45, MeOH)

MS (FAB): m/z 296[M+H]⁺, 測定値: 296.1501,

理論値: 296.1498示性式: C₁₅H₂₂NO₃

【0192】実施例2: 化合物〔8〕の製造(工程6)
(5R, 6S)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2, 2-ジメチル-5-ヒドロキシ-1, 3-ジオキセパンの粗生成物(化合物〔7〕; 38.5g)をアセトン(200ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(1.31g, 5.2mmol)を加えた。混合液を50~55℃で4時間加熱した。室温まで冷却した後、トルエン(400ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)を加え、有機層を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)及び水(100ml)で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-[(4R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]エタノール(化合物〔8〕; 36.0g, 収率94%)を得た。

【0193】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.5-7.2(m, 5H), 5.32(brd, d, 1H), 5.15(d, J=12.2Hz, 1H), 5.09(d, J=12.2Hz, 1H), 4.4-4.3(m, 1H), 4.05(t, J=7.5Hz, 1H), 3.9-3.6(m, 4H), 2.54(bs, 1H), 1.42(s, 3H), 1.35(s, 3H)

IR (neat): 3440, 2985, 2938, 2885, 1703, 1530, 1454, 1372, 1250, 1216, 1156, 1069, 856cm⁻¹

$[\alpha]_D^{25}$: -23.5° (c1.02, MeOH)

MS (FAB): m/z 296[M+H]⁺, 測定値: 296.1491,

理論値: 296.1498示性式: C₁₅H₂₂NO₃

【0194】実施例3: 化合物〔9〕の製造(工程7)

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]エタノールの粗生成物(化合物〔8〕; 36.0g)及びトリエチルアミン(17.0ml, 0.122mol)をN,N-ジメチルホルムアミド(360ml)に溶解し、その溶液を4℃まで冷却した。この溶液に、メタンスルホニルクロライド(9.40ml, 0.122mol)を4~12℃にて滴下し、滴下終了後、4℃にて30分間攪拌した。その後、この混合物に炭酸カリウム(33.7g, 0.244mol)とチオフェノール(12.5ml, 0.122mol)を窒素雰囲気下にて順次加え、混合液を室温にて16時間攪拌した。反応終了後、混合液にトルエン(500ml)を加え、水(200ml)、10%炭酸カリウム水溶液(150ml)、飽和食塩水(150ml)、0.5Mクエン酸水溶液(150ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)及び飽和食塩水(150ml)にて順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧溜去し、(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]-2-フェニルチオエタン(化合物〔9〕; 45.0g, 収率98%)を油状物質として得た。

【0195】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7.5-7.0(m, 10H), 5.2-5.0(m, 3H), 4.50(td, J=6.9, 1.8Hz, 1H), 3.99(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.66(dd, J=8.1, 7.0Hz, 1H), 3.24(dd, J=13.8, 5.9Hz, 1H), 3.04(dd, J=13.8, 8.6Hz, 1H), 1.42(s, 3H), 1.30(s, 3H)

MS (FAB): m/z 388[MH]⁺, 測定値: 388.1588,

理論値: 388.1583示性式: C₂₁H₂₆NO₄S

【0196】実施例4: 化合物〔10〕の製造(工程8)

(1R)-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]-2-フェニルチオエタンの粗生成物(45.0g)をメタノール(360ml)に溶解し、0.1N塩酸(90ml)を加えて80℃にて1時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)と水(50ml)を加え、酢酸エチル(400ml×2)で抽出した。得られた有機層を合わせ、飽和食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去することにより(2R, 3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニルチオ-1,2-ブタンジオール(化合物〔10〕; 39.0g, 収率94%)を油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7.5-7.0(m, 10H), 5.27(brd.d, 1H), 5.09(s, 2H), 4.01(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.6-3.4(m, 2H), 3.21(dd, J=13.7, 6.7Hz, 1H), 3.12(dd, J=13.7, 7.5Hz, 1H), 2.62(brd.d, 1H), 2.52

(m, 1H)

【0197】実施例5: 化合物〔11〕の製造(工程9)

(2R, 3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニルチオ-1,2-ブタンジオール(化合物〔10〕; 39.0g)及びトリエチルアミン(39.1ml, 0.280mol)をテトラヒドロフラン(300ml)に溶解し、5℃以下に冷却した。この溶液に塩化p-ニトロベンゾイル(20.8g, 0.112mol)を3~10℃にて加え、氷冷下、1時間攪拌した。次に、メタンスルホニルクロライド(10.4ml, 0.135mol)を2~12℃にて滴下し、混合液を引き続き氷冷下で1時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾別し、酢酸エチルにて洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、減圧濃縮し、得られた残渣を再び酢酸エチル(300ml)に溶解した。この溶液を水(50ml)、0.5Mクエン酸水溶液(50ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をトルエン(400ml)/ジイソプロピルエーテル(300ml)より再結晶することにより(2R, 3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニルチオ-2-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ブタン(化合物〔11〕; 38.6g, 収率51%; (5R, 6S)-6-アミノ-2,2-ジメチル-5-ヒドロキシ-1,3-ジオキセパンから)を無色結晶として得た。

【0198】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 8.5-8.0(m, 4H), 7.5-7.2(m, 10H), 5.44(ddd, J=6.9, 5.1, 2.3Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 5.09(brd.d, 1H), 4.57(d, J=12.0, 6.9Hz, 1H), 4.50(dd, J=12.0, 5.1Hz, 1H), 4.21(m, 1H), 3.25(dd, J=14.0, 6.2Hz, 1H), 3.05(s, 3H), 3.05(dd, J=14.0, 8.2Hz, 1H)

IR (KBr): 3347, 1725, 1699, 1531, 1514, 1349, 1283, 1172, 1109, 1028, 925cm⁻¹

[α]_D²⁵: -14.0° (c1.01, CHCl₃)

元素分析(C₂₆H₂₆N₂O₉S₂): 理論値: C, 54.35; H, 4.56; N, 4.88. 測定値: C, 54.49; H, 4.19; N, 4.75.

【0199】実施例6: 化合物〔12〕の製造(工程10)

(2R, 3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニルチオ-2-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ブタン(化合物〔11〕; 15.0g, 26.1mol)を1,4-ジオキサン(120ml)に溶解し、2N水酸化カリウム水溶液(28.7ml, 57.4mmol)を加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した後、トルエン(200ml)を加え、水(200ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)及び飽和食塩水(100ml)

で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより(2S, 3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニルチオ-1-ブテンオキシド(化合物〔12〕; 8.43g, 収率98%)を無色油状物質として得た。

【0200】¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz)
δ: 7.5-7.1(m, 10H), 5.2-5.0(m, 3H), 3.70(m, 1H), 3.22(d, J=5.6Hz, 2H), 2.99(m, 1H), 2.9-2.6(m, 2H)

IR(KBr): 3302, 1694, 1538, 1323, 1256, 1110, 1028, 1006, 882cm⁻¹ [α]_D²⁵: -26.2° (c1.01, C 10 HCl₃)

元素分析(C₁₈H₁₉NO₃S): 理論値: C, 65.63; H, 5.81; N, 4.25. 測定値: C, 65.36; H, 5.85; N, 4.33.

【0201】実施例7: 化合物〔14〕の製造(工程1)

(2S, 3R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニルチオ-1-ブテンオキシドの粗生成物(化合物〔12〕; 8.43g)及び(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-(3-アセトキシ-2-メチルベンゾイルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 t-ブチルアミド(化合物〔13〕; 4.98g, 20 0.9mmol)をイソプロピルアルコール(70ml)に溶解し、70~75℃にて5時間加熱した。続いて2N水酸化カリウム水溶液(52.3ml, 104.5mmol)を加えてさらに70~75℃にて15時間加熱した。室温まで冷却した後、トルエン(120ml)を加え、水(120ml)で洗浄した。有機層を1N塩酸(80ml×1, 40ml×1)で抽出して得られた水溶液を合わせ、これをトルエン(100ml×3)で洗浄した。この水溶液を5N水酸化カリウム水溶液でpH12に調製した後、トルエン(120ml)で 30 抽出し、この有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 t-ブチルアミド(化合物〔14〕; 9.39g, 収率85%)を無色油状物質として得た。

【0202】¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz)
δ: 7.5-7.1(m, 5H), 6.05(brd.s, 1H), 3.68(m, 1H), 3.37(dd, J=13.0, 2.8Hz, 1H), 3.02-2.88(m, 2H), 2.83(dd, J= 40 13.0, 9.8Hz, 1H), 2.64(dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H), 2.60(dd, J=8.0, 3.7Hz, 1H), 2.30(dd, J=13.2, 6.6Hz, 1H), 2.27(d, J=11.8, 3.3Hz, 1H), 1.32(s, 9H), 2.0-1.0(m, 12H)

【0203】実施例8: 化合物〔15〕の製造(工程1)

(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 t-ブチルアミド(化合物〔14〕; 9.39g)と炭酸水素ナトリウム(4.55g, 54.2mmol)を、水(40 50

ml)及び酢酸エチル(40ml)の懸濁液に加えた。この懸濁液に、3-アセトキシ-2-メチルベンゾイルクロライド(4.37g, 20.6mmol)の酢酸エチル(40ml)溶液を攪拌しながら氷冷下にて滴下した。氷冷下でさらに1時間攪拌した後、水(20ml)を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-(3-アセトキシ-2-メチルベンゾイルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 t-ブチルアミド(12.7g, 収率96%)を無色アモルファスとして得た。

【0204】¹H-NMR(CDCI₃, 300MHz)
δ: 7.5-7.1(m, 8H), 7.1-7.0(m, 1H), 5.51(brd.s, 1H), 4.48(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.81(dd, J=13.7, 9.2Hz, 1H), 3.41(dd, J=13.7, 4.7Hz, 1H), 2.91(dd, J=11.7, 2.0Hz, 1H), 2.56(dd, J=12.9, 9.1Hz, 1H), 2.44(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.3-2.1(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.9-1.1 20 (m, 11H), 1.07(s, 9H)

【0205】得られた(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-(3-アセトキシ-2-メチルベンゾイルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 t-ブチルアミド(12.7g)をメタノール(96ml)に溶解し、28%アンモニア水(24ml)を加えて1.5時間攪拌した。生成した沈殿を濾取し、メタノール(75ml)/水(25ml)からなる混合溶液で洗浄した。50℃にて減圧乾燥することにより(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイルアミノ)-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 t-ブチルアミド(化合物〔15〕; 8.00g, 収率54%:(2R, 3R)-ベン 30 ジルオキシカルボニルアミノ-4-フェニルチオ-2-メタンスルホンルオキシ-1-(4-ニトロベンゾイルオキシ)ブタンから)を無色結晶として得た。

【0206】¹H-NMR(CD₃OD, 300MHz)
δ: 7.49(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.17(m, 1H), 7.01(m, 1H), 6.90(m, 1H), 6.79(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.06(m, 1H), 3.54(dd, J=10.1, 3.5Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.04(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 2.60(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.17(m, 2H), 2.01(m, 1H), 1.9-1.1(m, 11H), 1.17(s, 9H)

【0207】実施例9: 化合物〔15〕のメタンスルホン酸塩の製造

(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイルアミノ)-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 t-ブチルアミド(化合物〔15〕; 7.80g, 13.7mmol)をテト

ラヒドロフラン (40 ml) に懸濁し、メタンスルホン酸 (0.918 ml, 14.1 mmol) を加えて固体が完全に溶解するまで攪拌した。この混合液をメチル-*t*-ブチルエーテル (470 ml) 中に滴下した (5 ml のテトラヒドロフランにて濯いだ)。滴下と同時に沈殿が直ちに生じ、滴下終了後も室温にて2時間攪拌を継続した。沈殿を濾取し、メチル-*t*-ブチルエーテル (27 ml) にて洗浄、65℃にて1昼夜減圧乾燥することにより、(3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイルアミノ)-4-フェニルチオブチル]デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 *t*-ブチルアミド メタンスルホン酸塩 (8.68 g, 収率95%) を無色固体として得た。
 【0208】¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz).
 δ: 7.93(brd.s, 1H), 7.43(m, 1H), 7.30(m, 2H), 7.22 *

* (m, 1H), 7.03(t, J=5.9Hz, 1H), 6.86(m, 2H), 4.19(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.61(dd, J=9.7, 1.3Hz, 1H), 3.45(dd, J=10.4, 2.6Hz, 1H), 3.38(dd, J=9.8, 2.9Hz, 1H), 3.28(m, 1H), 3.17(m, 1H), 3.05(dd, J=10.4, 7.7Hz, 1H), 2.68(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.2-2.1(m, 12H), 1.30(s, 9H)
 【0209】
 【発明の効果】本発明の製造方法は、従来の方法に比べて極めて簡便な方法であり、しかも収率よく効果的に、化合物〔XV〕、つまりHIVプロテアーゼ阻害作用を有する化合物〔XVI〕を含む化合物を製造することが可能である。また、本発明に係わる新規中間体は、上記化合物〔XVI〕のみならず、X線造影剤として有用な化合物 (例えば米国特許第4439613号明細書中に記載のX線造影剤用化合物) 等を製造するための中間体として極めて有益である。

フロントページの続き

(72)発明者 稲葉 隆之
 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内
 (72)発明者 山田 泰樹
 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 シャンリー、ジェームズ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州
 92117、サン ディエゴ、マウント ハキ
 ー アヴェニュー、4232
 (72)発明者 ディーソン、マイケル
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州
 92064、パウエイ、フレイム ロード、
 13826

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB20 AC82